



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Intravenous Infusion of Mesenchymal Stem Cells Promotes Functional Recovery in a Rat Model of Chronic Cerebral Infarction (慢性期脳梗塞ラットモデルに対する骨髄幹細胞移植療法による機能回復)
Author(s) 著者	浪岡, 隆洋
Degree number 学位記番号	甲第 3010 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2018-03-31
Original Article 原著論文	札幌医学雑誌 87 巻 1 号 (平成 31 年 3 月)
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Author Edition

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 3010 号	氏 名	浪岡 隆洋
<p>論文題名</p> <p>Intravenous Infusion of Mesenchymal Stem Cells Promotes Functional Recovery in a Rat Model of Chronic Cerebral Infarction (慢性期脳梗塞ラットモデルに対する骨髄幹細胞移植療法による機能回復)</p> <p>札幌医学雑誌 87 巻 1 号 (平成 31 年 3 月)</p> <p>研究目的</p> <p>骨髄間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC) の静脈内投与により、急性期・亜急性期のラット脳梗塞モデルにおける機能的回復が認められている。しかし、慢性期の脳梗塞モデルにおける MSC の静脈内投与による効果は明らかにされていない。我々は慢性期のラット脳梗塞モデル (中大脳動脈閉塞モデル: middle cerebral artery occlusion: MCAO) に対し MSC を静脈内投与し、評価を行った。</p> <p>研究方法</p> <p>SD ラット (雌、9 周齢) に MCAO を作製し、8 週間後に MSC を経静脈的に投与した (対照群には培養液を投与)。MSC 投与直前から 16 週まで毎週、行動学的機能 (トレッドミル) および梗塞部位の体積 (MRI による評価) を脳梗塞作成後 8 週、12 週、16 週に評価した。16 週目に、免疫組織学的検査により、梗塞巣周囲の血管新生を評価した。この群とは別の群で、MSC 投与 1 週間後に 10%Evans Blue を経静脈的に投与し、血液脳関門 (Blood Brain Barrier :BBB) の評価を行った。</p> <p>研究成績及び考察</p> <p>MSC 群が対照群に比し、MSC 投与後 1 週間後に行動学的機能において、有意な改善が認められ、($p<0.0001$) 16 週間後の観察終了時まで続いた。梗塞部位の体積は両軍において有意差は認められなかった。MSC 投与 1 週間後の Evans blue による評価では、対照群において、微小血管周囲に漏出を認め、BBB の破綻が示唆されたが、MSC 投与群ではこれを認めなかった。免疫組織学的検査による梗塞周囲の血管新生の評価では、MSC 投与群において優位に microvasculature/repair-neovascularization が高値であり、梗塞周囲における血管新生が示唆された。</p>			

以上のことから、慢性期脳梗塞モデル MSC 投与群において、血液脳関門の **Stability** が保たれており、行動学的機能評価の改善に反映されたと考えられた。

結論

慢性期脳梗塞モデルにおいても、急性期・亜急性期 MCAO モデルと同様に行動学的機能向上を認め、血液脳関門の安定性を保持する効果を含めた MSC の治療効果を認めた。

論文審査の要旨及び担当者

平成 30 年 3 月 7 日提出

(平成 30 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 3010 号	氏 名	浪岡 隆洋
論文審査 担 当 者	主査 本望 修 教授	副査 山下 敏彦 教授	
	副査 下濱 俊 教授	委員 三國 信啓 教授	

論文題名	Intravenous Infusion of Mesenchymal Stem Cells Promotes Functional Recovery in a Rat Model of Chronic Cerebral Infarction (慢性期脳梗塞ラットモデルに対する骨髄幹細胞移植療法による機能回復)
結果の要旨 <p>本研究において、中大脳動脈閉塞ラットモデルの慢性期に骨髄幹細胞(MSC)を移植すると、投与 1 週間後より有意な運動機能の改善を認めた。また、MSC 移植後のラットにエバンスブルーを投与し梗塞周囲の微小血管の観察を行った結果、MSC 群でエバンスブルーの血管外漏出の軽減を認めた。さらに、梗塞周囲の血管を RECA-1 と PDGFR-β により、血管内皮細胞と周皮細胞の免疫組織学的解析を行い、MSC 群で血管内皮細胞および周皮細胞は、Vehicle 群より描出され、さらに被覆率の増加を認めた。これらの結果より、慢性期脳梗塞に対する MSC の経静脈的移植は、血液脳関門や血管自体の安定化を促進し、梗塞周囲の微小循環を改善することで運動機能の回復に貢献したと考えられた。従って、慢性期脳梗塞に対する MSC 移植は有効である可能性があることが判明した。</p> <p>上記の結果を初めて明らかにした事は博士（医学）の学位論文としてふさわしいと判断された。</p>	